

**Atlas de l'effet de quelques médications
classiques anti-Parkinsoniennes
sur le tremblement provoqué par la Trémorine
chez les souris**

T H È S E

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

AHMAD NOURBAKHCHÉ
D'ISPAHAN (IRAN)

THÈSE N° 2568

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1958

**Atlas de l'effet de quelques médications
classiques anti-Parkinsoniennes
sur le tremblement provoqué par la Trémorine
chez les souris**

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

AHMAD NOURBAKHCHÉ

D'ISPAHAN (IRAN)



THÈSE N° 2568

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1958

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le Professeur Ed. FROMMEL, autorise l'impression de la présente thèse sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 28 avril 1958.

Le Doyen : Eric MARTIN.

Thèse N° 2568

Que Monsieur le Professeur Edouard FROMMEL, directeur de l'Institut de Thérapeutique, veuille bien agréer ici notre gratitude pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée en inspirant et en guidant cette thèse et de nous avoir autorisé à nous servir de sa documentation expérimentale.

Nous tenons à exprimer également toute notre reconnaissance à Monsieur le Docteur Cl. FLEURY, assistant-chef des travaux, ainsi qu'à Monsieur L. STRASSBERG pour leur collaboration à notre travail.

A MES PARENTS

INTRODUCTION

M. AMIRANI a décrit dans sa thèse d'habilitation une technique nouvelle pour inscrire les mouvements et les tremblements dont sont animées les souris lorsque l'expérimentateur injecte 20 mg/kg. s.c. de Trémorine (1).

Grâce à cet appareillage, notre ami a réussi à montrer graphiquement que les tremblements que provoquait la Trémorine chez les souris avaient certains caractères qui, d'une part, se retrouvent chez le parkinsonien et que de l'autre, ces mouvements involontaires ne peuvent pas être entièrement assimilés dans leur symptomatologie aux tremblements dont est affecté le malade parkinsonien. La souris sous l'influence de la Trémorine fait des salves isolées de tremblements, salves qui peuvent se souder en un accès plus long. La motilité volontaire et spontanée diminue grandement, la souris se présente sous un certain aspect de « soudure » tel que l'a décrit Everett et ses collaborateurs, et qui s'homologue à celle du parkinsonisme. La souris larmoie et salive abondamment, témoignant par là sa ressemblance avec les troubles cholinergique de l'affection clinique.

Everett et ses collaborateurs (2), Bijlsma (3) ont montré que le syndrome provoqué par la Trémorine répond électivement à la médication antiparkinsonienne alors que toutes les autres substances dépressives au point de vue nerveux sont sans effet si elles ne sont pas administrées à posologie dormitive. Le test à la Trémorine surclasse ainsi celui à la Nicotine proposé par Bovet et Longo (4).

Les expériences d'Everett et de Bijlsma ne relatent pas une technique spéciale. C'est sur la simple observation des animaux que reposent leurs travaux. Le professeur Frommel pense que de telles inscriptions graphiques ne présentent pas plus de sécurité que la simple observation phénoménale. En prenant en effet la souris sur la paume de la main, l'expérimentateur est à même d'apprécier l'in-

tensité des tremblements dus à l'injection de la Trémorine, mais l'analyse en est forcément rudimentaire. C'est la raison pour laquelle il nous a confié le soin de rassembler et de publier les résultats graphiques de nos expériences pour que l'appréciation subjective puisse trouver sa preuve graphique.

L'appareillage dont nous nous sommes servi pour contrôler l'effet de la médication antiparkinsonienne sur le tremblement dû à la Trémorine chez la souris, est le même que M. AMIRANI a décrit (1).

Cet appareillage consiste à enregistrer le tremblement qu'imprime la souris à une membrane de caoutchouc, tendue sur un tambour de Marey dont l'extrémité inférieure est perforée d'un entonnoir et relié par un tuyau de caoutchouc rigide à l'amplificateur au quartz de la firme Sandborn. Cet amplificateur est connecté avec l'enregistreur Polyviso de la même firme qui inscrit la courbe avec des aiguilles thermoélectriques.

Il s'agit donc d'une transmission électropneumatique dont la sensibilité est très grande et dont l'inertie est faible malgré la transmission aérienne.

METHODOLOGIE

Nous avons enregistré grâce à l'appareillage décrit ci-dessus, l'effet de la médication classique antiparkinsonienne. Nous avons choisi des doses infraliminales per os administrées à la souris, qui à la simple observation, sont capables de neutraliser le tremblement provoqué par l'injection sous-cutanée de 20 mg/kg. de Trémorine. Nous ne rapportons donc pas ici toutes les expériences qui ont fixé les doses infraliminales et qui constituent un dossier spécial. Le choix des doses infraliminales, nous importait pour établir les rapports de sécurité entre une dose active et une dose toxique.

Ces doses sont les suivantes :

Atropine 10 mg/kg.

Scopolamine 5 mg/kg.

Parpanite 25 mg/kg.

Diparcol 50 mg/kg.

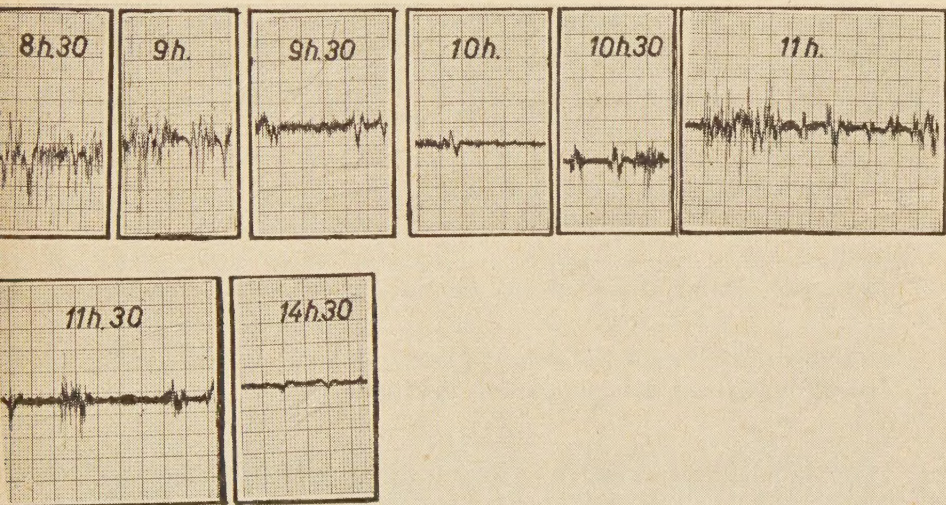
Parsidol 20 mg/kg.

Nous y avons ajouté le SUAVITIL à titre de médication anticholinergique, quoique cette substance ns soit pas administrée au malade affecté de Parkinsonisme.

Résultats graphiques

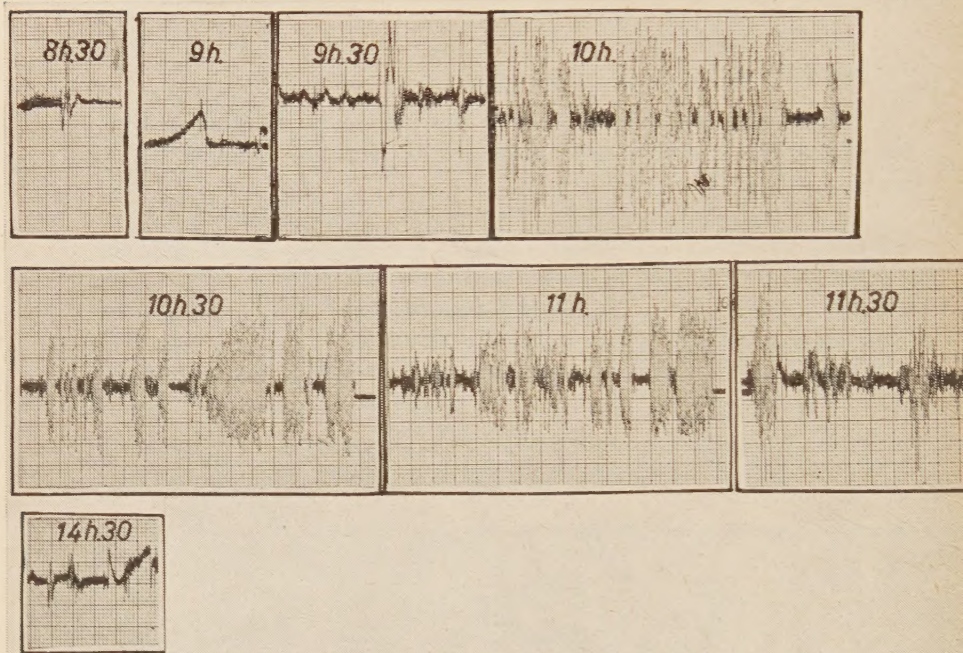
Nous reproduisons ci-contre les meilleurs diagrammes de nos séries expérimentales.

1. Electropneumogrammes de la souris normale.



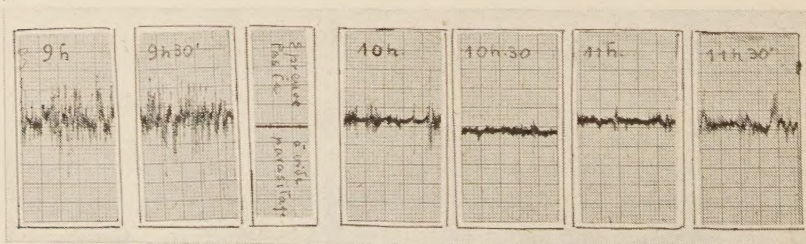
M. Amirani a décrit déjà (1) l'apaisement de la souris lors des épreuves faites sans médicament. Cet apaisement est dû au fait que la souris s'habitue à l'épreuve et réagit avec moins de curiosité au milieu dans lequel elle est placée.

2. *Electro-neuromogrammes de la souris injectée de 20 mg/kg. s.c. de Trémorine seule.*



Le cliché montre le tremblement en salves uniques ou fusionnées de la souris injectée de 20 mg/kg. s.c. de Trémorine, ainsi que l'absence de tout mouvement en dehors des crises de tremblement qui correspond à l'état de raideur musculaire.

3. *Effet de 10 mg/kg. d'Atropine per os chez la souris injectée de 20 mg/kg. s.c. de Trémorine à 8 h. 45.*

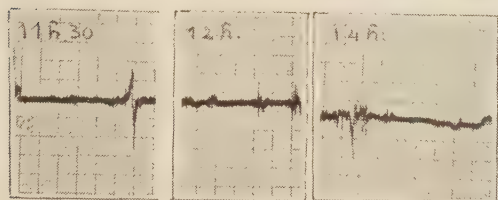
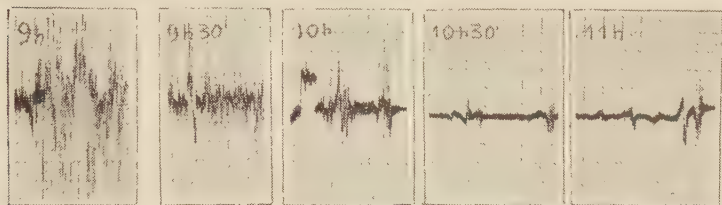


La souris ne présente aucun des diagrammes rythmés qui sont significatifs de l'effets de la Trémorine.

L'effet calmant est rapide puisqu'il est complet dès 1 ½ heure et il persiste plus de 2 heures 30 minutes.

4. *Effet de 5 mg/kg. de Scopolamine per os chez la souris injectée de 20 mg/kg. s.c. de Trémorine à 8 h. 45.*

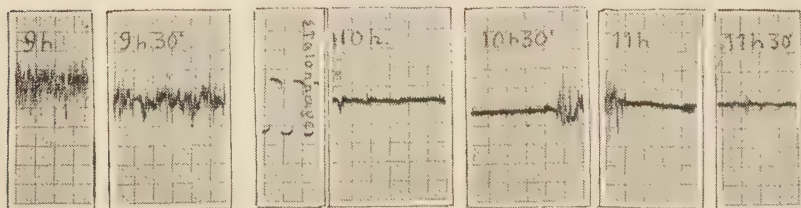
La souris sous l'effet de 5 mg/kg. de Scopolamine seule s'agite.



La souris qui a reçu la Scopolamine dès 1 heure ne présente plus aucun mouvement même spontané et la neutralisation de l'effet de la Trémorine est total encore 2 ½ heures après.

5. *Effet de l'administration de 25 mg/kg. per os de Parpanite chez la souris injectée de 20 mg/kg. s.c. de Trémorine à 8 h. 45.*

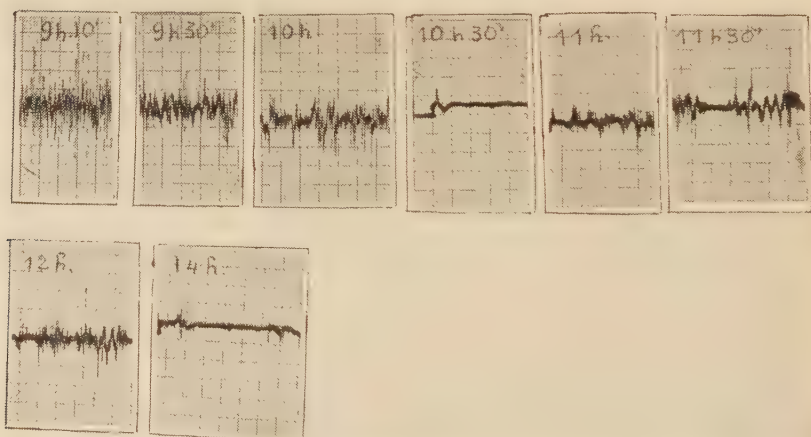
Le parpanite administré seul en raison de 25 mg/kg. per os agit la souris qui marque cet effet par une motilité volontaire accrue.



L'effet de Parpanite est relativement tardif. L'excitation qu'imprime ce médicament est encore ici visible une demi-heure après. L'action de la Trémorine s'efface cependant totalement à 1 ½ heure, les oscillations des aiguilles correspondant à des mouvements spontanés et n'ayant pas la périodicité de ceux provoqués par la Trémorine.

6. *Effet de l'administration de 50 mg/kg. per os de Diparcol chez la souris injectée de 20 mg/kg. s.c. de Trémorine à 9 h.*

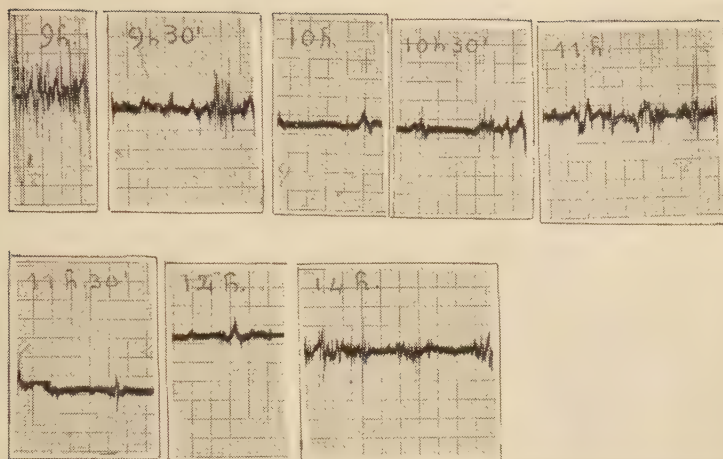
Le diparcol seul à 50 mg/kg. per os tout comme le Parpanite agite quelque peu la souris.



L'effet de 50 mg/kg. de Diparcol est tardif, mais les diagrammes n'inscrivent aucune oscillation périodique tels que le fait la souris injectée de la seule Trémorine.

7. *Effet de l'administration de 25 mg/kg. per os de Parsidol chez la souris injectée de 20 mg/kg. de Trémorine à 8 h. 45.*

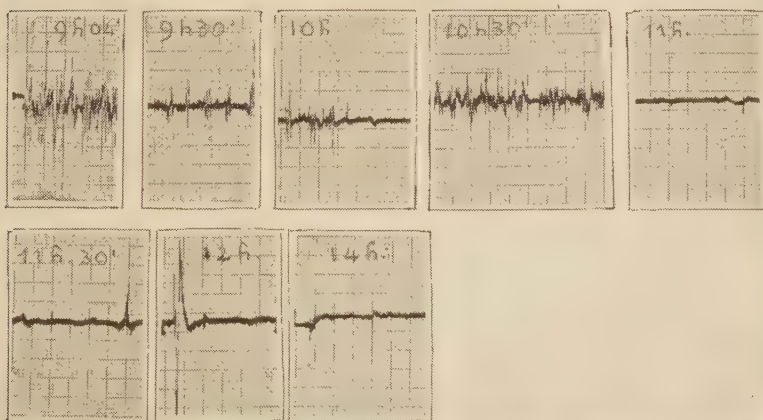
L'effet du Parsidol seul à raison de 25 mg/kg. per os excite légèrement la souris.



L'effet de 25 mg/kg. de Parsidol per os est remarquable et annule l'agitation de la Trémorine injectée à 20 mg/kg. s.c.

8. Effet de l'administration de 5 mg/kg. per os de Suavitil chez la souris injectée de 20 mg/kg. s.c. de Trémorine, à 8 h. 50.

Le Suavitil administré à raison de 5 mg/kg. per os excite légèrement la souris.



La protection envers la Trémorine n'est pas entière au début, mais cependant totale dès 11 heures, les oscillations correspondant à des mouvements volontaires.

DISCUSSION

Nous avons expérimenté les médications aux doses subliminales: le Suavitil et la Scopolamine à 5 mg/kg., l'Atropine à 10 mg/kg., le Parsidol à 20 mg/kg., le Parpanite à 25 mg/kg. et enfin le Diparcol à 50 mg/kg.

Or nous constatons que par rapport à la puissance d'action enregistrée par les électro-neumogrammes, nous avons la hiérarchie suivante :

La scopolamine 5 mg/kg. > à Suavitil 5 mg/kg. = Atropine 10 mg/kg. > à Parpanit 25 mg/kg. > à Parsidol 20 mg/kg. à Diparcol 50 mg/kg.

Si maintenant nous comparons ces médicaments quant à leurs doses dans le traitement clinique du Parkinsonisme, nous pourrions établir une certaine appréciation quantitative entre une posologie expérimentale et une posologie humaine.

La posologie de la *Scopolamine* et de l'*Atropine* est très difficile à fixer, elle va de quelques milligrammes à plusieurs dizaines de milligrammes selon la réaction du malade et le sens thérapeutique du médecin (cure bulgare).

Le *Suavitil* n'a pas été employé dans le Parkinsonisme, à ce que nous sachions. Cette curieuse omission provient vraisemblablement du fait que cette médication est dite « tranquillisante » et que le médecin n'a pas attaché grande importance à ses vertus anticholinergiques puissantes.

La toxicité du Suavitil est faible. Le Suavitil se prescrit à doses de quelques milligrammes à plusieurs dizaines de milligrammes dans certaines psychoses.

Nous sommes mieux orienté sur la posologie du *Parpanite* qui s'administre en comprimées soit de 0,00625 gr., soit de 0,05 gr. La posologie pro die maximale est de 0,15 gr.

Le *Diparcol* connaît deux formes posologiques, le comprimé faible à 0,05 gr. et le fort à 0,25 gr. Il s'injecte en ampoules de 0,25 gr. Par voie orale les doses utiles sont comprises entre 0,50 et 2,— gr. et sont fortement somnifères.

Pour combattre cette dernière action le médecin l'associe à l'ortédrine.

Le *Parsidol* se prescrit par comprimés de 0,05 gr., les doses utiles vont de 0,15 gr. à 0,50 gr., son effet secondaire se marque également par de la somnolence, des vertiges, de la lassitude.

Notre échelle de puissance établie sur l'expérience du tremblement dû à la Trémorine confirme donc grosso modo la posologie clinique. Comme le lecteur le lira sur le tableau indiquant la limite supérieure de cette posologie.

Médicament Posologie active Posologie limite en clinique.
expérimentale

Scopolamine	5 mg/kg.	De quelque mg. à plusieurs dizaines mg.
Atropine	10 mg/kg.	De quelque mg. à plusieurs dizaines mg.
Suavitil	5 mg/kg.	En général comme tranquillisant 1-5 mg.
Parpanite	25 mg/kg.	Jusqu'à 0,15 gr. pro die.
Parsidol	20 mg/kg.	Jusqu'à 0,50 gr. pro die.
Diparcol	50 mg/kg.	Jusqu'à 2,— gr. pro die.

Les relations posologiques sont intéressantes à considérer quant à la posologie toxique.

Le chat supporte plus de 600 mg/kg. per os de *Scopolamine* sans autre manifestation qu'une forte excitation nerveuse. DL 50 per os
Souris 1275 mg/kg.

Le chien supporte sans mort per os 500 mg/kg., le lapin 1,5 gr./., la souris meurt à 1,8 gr/kg. per os *Atropine*. DL 50 per os souris 1050 mg/kg.

Le *Parpanite* a une DL 50 per os chez la souris de 485 mg/kg.

(Communication personnelle du professeur Domininjoz de la Geigy).

Le *Parsidol* a les DL 50 suivantes : (Specia).

Souris : voie i.v. 0,04-0,045 gr/kg.

s.c. 0,500 gr/kg.

per os 0,650 gr/kg.

\\ Lapin : i.v. 0,015 gr/kg.

s.c. 0,250 gr/kg.

Le Diparcol DL 50. (Specia).

Souris : i.v. 0,005 gr/kg.

s.c. 0,450 gr/kg.

per os 0,450 gr/kg.

Lapin : i.v. 0,0025 gr/kg.

s.c. 0,150 à 0,220 gr/kg.

Ce bref rappel nous montre le rapport de sécurité entre une dose active et toxique per os chez la souris. Il est pour le Parasidol de 20/650, pour le Parpanite de 25/485 et pour le Diparcol de 50/450. La supériorité de la Scopolamine de l'Atropine au point de vue de sécurité est donc très grande, puisque ces médicaments sont actifs de 5 à 10 mg., et que leur dose toxique est très basse (5/1250-10/1050).

Ce rapport de sécurité cependant ne doit pas nous induire en erreur, puisque en clinique, ce n'est pas l'effet toxique qui prime, mais bien les effets secondaires qui caractérisent les alcaloïdes tout spécialement (*), et qui ont considérablement restreint soit leur usage, soit leur utilité.

Encore ici, la clinique reste souveraine, et elle a opté pour les corps synthétiques dont la marge de sécurité est la plus étroite.

(*) Nous faisons remarquer ici que les alcaloïdes du type anticholinergique ont une dose léthale chez les rongeurs (souris) qui n'a aucune relation avec celle constatée chez l'homme.

Mais nous avons aussi vu en clinique que les alcaloïdes sont peu toxiques, même s'ils s'accompagnent d'un tableau très spectaculaire de leurs symptômes chez l'homme.

CONCLUSIONS

Nous montrons au cours de ce travail, par la technique de l'inscription graphique, que des tremblements de la souris injectée de 20 mg/kg. s.c. de Trémorine sont neutralisés par des doses infimes de Scopolamine, d'Atropine et de Suavitol drogues dont la toxicité est faible et que la médication moderne soit le Parpanite, le Diparcol et le Parsidol n'agissent contre le tremblement trémorinique qu'à plus forte posologie et que ces mêmes produits ont une toxicité chez l'animal de beaucoup plus élevée que le premier groupe cité.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMIRANI, M.H. : *Inscription électropneumatique des effets de la Trémorine chez la souris*. Thèse No 2569, Genève 1958.
2. EVERETT, G.M., BLOCKUS, L.E., SHEPPERD, I.M. : *Tremor induced by Trémorine and its Antagonism by anti-Parkinson drug*. Science, vol. 124, No 3211, p. 79, 13 july 1956.
3. BIJLSMA, U.G. : *La pharmacodynamie des médicaments anti-Parkinsoniens*. 5me Congrès international de thérapie. Utrecht. 4-6 juin 1956, p. 31.
4. BOVET, D. and LONGO, V.G. : *The action on Nicotine -induced tremors of substances effective in Parkinsonism*. Jour. Pharma. Exper., 1951, 102, 22.
5. EVERETT, G.M. : *A study of tremor and the Parkinson-like Syndrome produced by 1,4-di-pyrrolidine-2-butyne « TRE-MORINE »*. XXme Congrès International de Physiologie « Bruxelles ». 30 juillet-4 août 1956, p. 2811.

